

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

藤原 悠紀

大阪大学 大学院連合小児発達学研究科
助教

新規細胞内分解経路を介した老化制御の研究

研究成果の概要

細胞内構成因子の合成と分解のバランスは生体の恒常性において厳密に制御される必要がある。リソソームは細胞内最大の物質分解の場であり、生体高分子のリソソーム分解の破綻は神経や筋を中心に多くの疾患の原因となることが知られている。採択者(藤原悠紀)はこれまで、核酸やタンパク質をリソソームが内腔へと直接運び込み分解する新たな仕組みを発見し、このようなリソソームによる高分子の直接取り込み経路を“direct-uptake-via/through-membrane-protein”(DUMP)と新たに定義し、報告している。DUMPにおいてはリソソーム膜タンパク質SIDT2が基質核酸およびタンパク質の取り込みを担うと考えられる。採択者らはこれ以前にDUMPのうちRNA・DNAの取り込み・分解をそれぞれ“RNautophagy”、“DNautophagy”と名付け報告していた。RNautophagy、DNautophagyにおいてはSIDT2に加え別のリソソーム膜タンパク質LAMP2Cが核酸受容体として働く。採択者はLAMP2CとSIDT2が共に自然免疫応答反応の下流として惹起されること、そしてそれらがウイルス由来分子の分解を通じてウイルス増殖に抑制的に働きうることを見出し、筆頭著者および共責任著者として論文がRNA Biology誌に掲載された(Fujiwara et al., RNA Biol., 2024)。また、昨年度(2022年度)はこの他に1報、共著者として論文のプレプリントがmedRxivに公開された。加えて2023年度はDUMPないしはSIDT2を惹起する因子を網羅的に解析するための検討や、DUMP/SIDT2を惹起しうる個別のシグナルやDUMP/SIDT2と疾患の関係に関する検討を行った。

採択者はこれらの研究やこれまでのDUMPの研究について2023年度、17th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN2023)(招待)やThe Joint Meeting of International Society for Neurochemistry and European Society for Neurochemistry (ISN-ESN 2023)(招待)、第9回日独6大学ネットワーク(HeKKSaGOn)学長会議など多くの場で積極的に発表を行った。

また2023年度は所属するInternational Society for NeurochemistryのISN Emerging Group Leader Awardや文部科学省 学術変革領域研究 学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 若手支援技術講習会のベストプレゼンター賞(口頭発表)など、複数の賞も受賞した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Expression of RNautophagy/DNautophagy-related genes is regulated under control of an innate immune receptor”, Yuuki Fujiwara*, Kazuki Oroku, Yinping Zhou, Masayuki Takahashi, Taiichi Katayama, Keiji Wada, Nobuyuki Tsutsumi, Tetsuo Sato, Tomohiro Kabuta* (*co-corresponding author), RNA Biology, 21(1), 1-9, 2024.